01.08.03

# 日 JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 1 9 SEP 2003

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されいる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 Date of Application:

2002年 8月 6 B

願 Application Number:

特願2002-228368

[ST. 10/C]:

[JP2002-228368]

出 人 Applicant(s):

大塚製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

特許庁長官 Commissioner, Japan Patent Office 2003年 9月





ページ: 1/

【書類名】

特許願

【整理番号】

30402JP

【提出日】

平成14年 8月 6日

【あて先】

特許庁長官殿

【国際特許分類】

A61K 7/00

A61K 7/48

【発明者】

【住所又は居所】

京都府京都市山科区安朱馬場ノ西町13-1 ハーミテ

ージ安朱112

【氏名】

若松 康三郎

【発明者】

【住所又は居所】

京都府京都市山科区竹鼻木ノ本町2番地 ライオンズマ

ンション京都山科ガーデンシティ113

【氏名】

原野 史樹

【発明者】

【住所又は居所】

福岡県太宰府市通古賀3-6-20 とののくら壱番館

3 0 1

【氏名】

木場 孝繁

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市左京区北白川上別当町21-4

【氏名】

篠原 茂生

【特許出願人】

【識別番号】

000206956

【氏名又は名称】

大塚製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】

100065215

【弁理士】

【氏名又は名称】

三枝 英二

【電話番号】

06-6203-0941

【選任した代理人】

【識別番号】 100076510

【弁理士】

【氏名又は名称】 掛樋 悠路

【選任した代理人】

【識別番号】 100086427

【弁理士】

【氏名又は名称】 小原 健志

【選任した代理人】

【識別番号】 100090066

【弁理士】

【氏名又は名称】 中川 博司

【選任した代理人】

【識別番号】 100094101

【弁理士】

【氏名又は名称】 舘 泰光

【選任した代理人】

【識別番号】 100099988

【弁理士】

【氏名又は名称】 斎藤 健治

【選任した代理人】

【識別番号】 100105821

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤井 淳

【選任した代理人】

【識別番号】 100099911

【弁理士】

【氏名又は名称】 関 仁士

ページ: 3/E

【選任した代理人】

【識別番号】 100108084

【弁理士】

【氏名又は名称】 中野 睦子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 001616

【納付金額】

21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

明細書 1

【物件名】

図面 1

【物件名】

要約書 1

【包括委任状番号】 9708032

【プルーフの要否】 要

# 【書類名】 明細書

【発明の名称】 老化防止剤

### 【特許請求の範囲】

【請求項1】(A)アスコルビン酸、その誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種、及び(B)プリン系核酸関連物質を含有することを特徴とする老化防止剤。

【請求項2】色素沈着改善用である、請求項1記載の老化防止剤。

# 【発明の詳細な説明】

[0001]

### 【発明の属する技術分野】

本発明は、老化防止剤に関する。より詳細には、皮膚の老化を防止、特に皮膚の色素の沈着を効果的に改善する老化防止剤に関する。

[0002]

# 【従来の技術】

皮膚は、加齢、日光(紫外線)暴露、食習慣、ストレス等の影響を受けて、種々の老化現象が引き起こされる。このような皮膚の老化を防止することは、健康上、美容上の大きな関心事となっている。特に、皮膚の老化現象のうち、シミやそばかすは、女性にとって美容上の大きな悩みとなっている。皮膚のシミやそばかすの発生機序については、未だ十分に解明されていないが、一般には、皮膚が紫外線等の刺激を受けることによって皮膚細胞内にメラニン色素が生成し、これが沈着することによって生じると考えられている。

# [0003]

従来、シミやそばかす等の色素の沈着を予防或いは改善する手段として、アスコルビン酸、アスコルビン酸の誘導体、グルタチオン、コウジ酸、アルブチン、システイン等の美白作用を有する物質を配合した外用剤が使用されている。しかしながら、これらの外用剤では、色素の沈着を改善する効果が緩慢で十分ではないといった問題点があった。

#### [0004]

このような従来技術を背景として、皮膚の老化を防止、特に色素の沈着を効果

的に改善する方策の開発が求められていた。

[0005]

# 【発明が解決しようとする課題】

そこで本発明の目的は、上記のような従来の問題を解決することである。 より詳細には、本発明は、効果的に皮膚の老化を防止、とりわけ皮膚の色素の沈 着を改善することができる老化防止剤を提供することを目的とするものである。

[0006]

# 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討したところ、アスコルビン酸、その誘導体、及びそれらの塩(以下、これらをまとめてアスコルビン酸類ということもある。)よりなる群から選択される少なくとも1種をプリン系核酸関連物質と組み合わせて使用することによって、アスコルビン酸類の持つ色素の沈着を改善する効果が驚くべき事に相乗的に増強され、皮膚の老化防止、とりわけ皮膚に沈着した色素を一層効果的に改善できることを見出した。本発明は、かかる知見に基づいて完成されたものである。

#### [0007]

即ち、本発明は以下に掲げる老化防止剤である。

- 項1. (A) アスコルビン酸、その誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種と(B) プリン系核酸関連物質を含有することを特徴とする老化防止剤。
- 項2. 色素沈着改善用である、項1記載の老化防止剤。
- 項3. 老化防止剤100重量%中に(A)成分がそれらの総量として0.05~ 10重量%の割合で含まれる、項1乃至3のいずれかに記載の老化防止剤。
- 項4. 老化防止剤100重量%中に(B) 成分がそれらの総量として0.05~ 10重量%の割合で含まれる、項1乃至3のいずれかに記載の皮膚外用剤。
- 項5. (A) 成分の総量100重量部に対して、(B) 成分をそれらの総量として0.5~1000重量部含有する、項1乃至4のいずれかに記載の老化防止剤・
- 項6. pHが5~7である、項1乃至5のいずれかに記載の老化防止剤。

項7.外用皮膚老化防止剤である、項1乃至6のいずれかに記載の老化防止剤。 項8.化粧料、外用医薬品又は外用医薬部外品である、項1乃至7のいずれかに 記載の老化防止剤。

項9. (A) 成分がアスコルビン酸2ーグルコシドまたはその塩である、項1乃至8のいずれかに記載の老化防止剤。

項10. (B) 成分がアデノシン5'--リン酸またはその塩である、項1乃至9のいずれかに記載の老化防止剤。

# [0008]

尚、本発明において「老化防止」とは、皮膚の老化現象を防止、とりわけ皮膚の色素の沈着を改善することを意味するものである。又、「色素の沈着の改善」とは、皮膚に沈着した色素を軽減乃至緩和することを意味するものである。

# [0009]

# 【発明の実施の形態】

本発明の老化防止剤は、(A)アスコルビン酸、その誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種、及び(B)プリン系核酸関連物質を含有することを特徴とするものである。

#### [0010]

本発明の老化防止剤は、(A)成分として、アスコルビン酸、その誘導体及び それらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種を含有するものである。

#### [0011]

 コルビン酸誘導体は、その製法については特に制限されず、生化学的手法により 製造されたものであってもよく、又有機合成により製造されたものであってもよ い。安全性、経済性等の観点からは、好ましくは生化学的手法により製造された ものである。生化学的手法によりアスコルビン酸誘導体を製造する方法としては 、例えば、アスコルビン酸 2-グルコシドの場合であれば、L-アスコルビン酸 と $\alpha-$ グルコシル糖化合物とを混合した溶液に糖転移酵素又は糖転移酵素及びグ ルコアミラーゼを作用させる方法を挙げることができる。

# [0012]

又、本発明において、(A)成分として使用されるアスコルビン酸及びその誘導体の塩についても、特に制限されるものではない。ここで、(A)成分として使用されるアスコルビン酸及びその誘導体の塩の一例として、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩;カルシウム、マグネシウム、バリウム等のアルカリ土類金属との塩;アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸塩;アンモニウム塩、トリシクロヘキシルアンモニウム塩等のアンモニウム塩;モノイソプロパノールアミン塩、ジイソプロパノールアミン塩、トリイソプロパノールアミン塩等のアルカノールアミン塩等を挙げることができる。これらのアスコルビン酸及びその誘導体の塩は1種単独で用いてもよく、又2種以上を任意に組み合わせて用いることもできる。

#### [0013]

尚、本発明において、上記(A)成分として、アスコルビン酸、その誘導体、及びそれらの塩の中から1種を選択して配合してもよく、又は2種以上を任意に選択して配合することもできる。好ましくは、(A)成分として、アスコルビン酸2-グルコシド又はその塩が配合されてなるものである。

# [0014]

本発明の老化防止剤に配合される(A)成分の割合としては、特に制限されず、老化防止剤の形態、(A)成分の種類、期待される効果等に応じて適宜設定することができる。一例として、老化防止剤100重量%中に(A)成分が総量で $0.05\sim10$ 重量%、好ましくは $0.5\sim10$ 重量%、更に好ましくは $1\sim10$ 重量%となる範囲を挙げることができる。

# [0015]

本発明の老化防止剤は、(B)成分として、プリン系核酸関連物質を含有する ものである。

# [0016]

ここでプリン系核酸関連物質とは、プリン又はプリン核を骨格とする各種の誘導体(以下、プリン塩基という。)及びそれらの塩である。

# [0017]

本発明に用いられるプリン系核酸関連物質としては特に限定されるものでなく、例えばアデニン、グアニン、ヒポキサンチン、キサンチン、アデノシン、グアノシン、イノシン、アデノシンのリン酸エステル [アデノシン2'ーーリン酸、アデノシン3'ーーリン酸、アデノシン5'ーーリン酸(AMP)、サイクリックアデノシン3',5'ーーリン酸(c AMP)、アデノシン5'ーニリン酸(ADP)、アデノシン5'ー三リン酸(ATP)]、グアノシンのリン酸エステル(グアノシン3'ーーリン酸、グアノシン5'ーーリン酸、グアノシン5'ーニリン酸、グアノシン5'ーニリン酸、グアノシン5'ーニリン酸、ブアノシン5'ーニリン酸、フラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD)を例示することができる。これらの中で、好ましくはアデノシンーリン酸(アデノシン2'ーーリン酸、アデノシン3'ーーリン酸、AMP、c AMP)、更に好ましくはAMPを挙げることができる。尚、上記プリン系核酸関連物質は、1種単独で使用してもよく、又2種以上を任意に組み合わせても使用してもよい。

#### [0018]

又、本発明に用いるプリン系核酸関連物質として、上記プリン塩基に代えて、 又は組み合わせて、それらの塩を使用することもできる。ここで、プリン塩基の 塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩;カルシウム 、マグネシウム、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩;アルギニン、リジン等の 塩基性アミノ酸との塩;アンモニウム、トリシクロヘキシルアンモニウム塩等の アンモニウム塩;モノイソプロパノールアミン塩、ジイソプロパノールアミン、 トリイソプロパノールアミン等のアルカノールアミンとの塩等を挙げることがで きる。これらの中で、好ましくはアルカリ金属塩であり、より好ましくはアデノシンーリン酸ーナトリウム及びアデノシンーリン酸二ナトリウムを挙げることができる。これらのプリン系核酸関連物質の塩は1種単独で使用してもよく、又2種以上を任意に組み合わせて使用することもできる。

# [0019]

本発明の老化防止剤には、(B) 成分として、上記プリン系核酸関連物質の中から1種を選択して配合してもよく、又2種以上を任意に選択して配合することもでき、本発明の効果を妨げないことを限度として、その組み合わせ態様も特に制限されるものではない。

# [0020]

本発明の老化防止剤に配合される(B)成分の割合としては、特に制限されず、老化防止剤の形態、期待される効果等に応じて、適宜設定することができる。一例として、(B)成分の配合割合としては、配合される(A)成分の総量100重量部に対して、(B)成分の総量で0.5~1000重量部、好ましくは5~500重量部、更に好ましくは50~500重量部となる範囲を挙げることができる。又、老化防止剤100重量%中の(B)成分の量としては、例えば、総量で0.05~10重量%、好ましくは0.1~7重量%、更に好ましくは0.5~6重量%を挙げることができる。

### [0021]

本発明の老化防止剤は、通常弱酸性~中性の範囲内のpHを備えていればよいが、皮膚に対する低刺激性、及び色素沈着改善効果の点からは、好ましくはpH 5~7、更に好ましくはpH5.5~7である。本発明の老化防止剤のpHを上記範囲に調整するために、該皮膚外用剤にpH調整剤を配合することができる。このように配合されるpH調整剤としては、弱アルカリ性~アルカリ性であって薬学的或いは香粧的に許容されるものであれば特に制限されない。一例として、水酸化ナトリウム、Lーアルギニン、アミノメチルプロパンジオール、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン等を挙げることができる。

### [0022]

本発明の老化防止剤には、上記成分に加えて、必要に応じて通常外用剤に配合

される各種成分或いは添加剤、例えば界面活性剤、可溶化成分、油脂類、多価アルコール、増粘剤、防腐剤、殺菌剤、保湿剤、着色剤、分散剤、酸化防止剤、金属封鎖剤、皮膚収斂剤、美白剤、顔料、防臭剤または香料等を配合することができる。尚、これらの成分は1種単独で、または2種以上を任意に組み合わせて配合することができる。

# [0023]

本発明の老化防止剤は化粧品又は皮膚外用医薬品若しくは医薬部外品等の皮膚に適用されるものとして調製される限り、その形態については特に制限されない。例えば、必要に応じて上記各任意成分を配合混合し、さらに必要に応じてその他の溶媒や通常使用される外用剤の基剤又は担体を配合することによって、ペースト状、ムース状、ジェル状、液状、乳液状、懸濁液状、クリーム状、軟膏状、シート状、エアゾール状、スプレー状、リニメント剤などの各種所望の外用剤の形態に調製することができる。これらは当業界の通常の方法に従って製造することができる。又、その用途についても、特に制限されるものではなく、例えば外用医薬品;外用医薬部外品;ファンデーション、頬紅、マスカラ、アイシャドウ、アイライナー、白粉等のメーキャップ化粧料;乳液、クリーム、ローション、オイル及びパック等の基礎化粧料;洗顔料、クレンジング、ボディ洗浄料等の洗浄料;清拭剤;清浄剤;浴用剤等の各種外用剤として調製することができる。

### [0024]

本発明の老化防止剤は、外用の皮膚老化防止剤として、皮膚に適用することによって使用される。本発明の老化防止剤を適用する量並びに回数については、有効成分の種類・濃度、使用者の年齢、性別、症状の程度、適用形態、期待される程度等に応じて、適当量、一日に一回若しくは数回、皮膚特に色素沈着部位に適用すればよい。

### [0025]

以下記載する試験例に示す通り、上記(A)成分及び(B)成分を組み合わせて皮膚の色素沈着部に適用することによって効果的に色素の沈着を改善することができる。従って、上記(A)成分及び(B)成分を含有する組成物は、美白剤又は色素沈着改善剤としても使用することができる。即ち、本発明には、以下の

態様の発明が含まれる。

- (1) (A) アスコルビン酸、その誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種と(B) プリン系核酸関連物質を有効成分とする美白剤。
- (2) (B) 成分がアデノシン5'--リン酸またはその塩である、(1) 記載の美白剤。
- (3) 美白剤 1 0 0 重量%中に(A) 成分がそれらの総量として 0. 0 5 ~ 1 0 重量%の割合で含まれる、(1) 又は(2) のいずれかに記載の美白剤。
- (4) 美白剤 100 重量%中に(B) 成分がそれらの総量として0.05~10 重量%の割合で含まれる、(1) 乃至(3) のいずれかに記載の美白剤。
- (5) (A) 成分の総量100重量部に対して、(B) 成分をそれらの総量として0.5~1000重量部含有する、(1) 乃至(4) のいずれかに記載の美白剤。
- (6) p H が 5~7である、(1) 乃至(5) のいずれかに記載の美白剤。
- (7) 化粧料、外用医薬品又は外用医薬部外品である、(1) 乃至(6) のいず れかに記載の美白剤。

# [0026]

尚、上記(1)~(7)の美白剤において、(A)成分、(B)成分、これらの配合割合、該剤のpH、該剤に配合される任意成分、該剤の形態・用途、該剤の使用方法等については、上記老化防止剤の場合と同様である。

#### [0027]

### 【実施例】

以下に試験例及び実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。尚、下記の試験例及び実施例において特に言及しない限り、%は重量%を意味するものとする。

#### [0028]

# 試験例1 色素沈着改善効果評価実験

以下記載する方法に従って試験を行い、皮膚への色素沈着の改善に及ぼすアスコルビン酸2-グルコシド及びアデノシンーリン酸の併用効果について評価した

# <試薬等の調製方法>

### 1. 試験溶液の調製

20%イソプロパノール水溶液にアスコルビン酸2ーグルコシド及びAMPを 下表に示す割合となるように添加して試験溶液1、比較溶液1及び2、並びにブ ランク溶液を調製した。

[0029]

# 【表1】

	アスコルピン酸 2 - グルコシド	AMP
試験溶液	2 %	2 %
比較溶液 1	2 %	0 %
比較溶液 2	0 %	2 %
ブランク溶液	0 %	0 %

[0030]

# 2. 色素沈着モデル動物の作製

8匹の有色モルモット(入手元:株式会社紀和実験動物研究所)の背部を剃毛 後、背部に紫外線を複数回照射し、1匹あたり4箇所の色素沈着部位を作製した

#### <試験方法>

有色モルモットに紫外線を照射し、最後照射日より11日間経過した後に、上記試験溶液、比較溶液1及び2、並びにブランク溶液の色素沈着部位への適用を開始した。上記溶液の適用は、1匹につき、試験溶液、比較用溶液1及び2、並びにブランク溶液の4サンプルを各々1つの色素沈着部位に塗布することにより行い、これを1日2回、35日間継続した(n=8)。上記溶液適用前及び適用35日後に色彩色素計を用いて各溶液を適用した色素沈着部位の皮膚明度(L値)を測定した。各溶液を適用した色素沈着部位の皮膚明度の平均値を算出し、下記式に従って、試験溶液並びに比較溶液1及び2を適用した色素沈着部位における皮膚明度の回復増強度(ΔΔL値)を算出した。

[0031]

### 【式1】

#### 皮膚明度の回復増強度(ΔΔL値)=

[(試験溶液又は比較溶液の適用35日後の平均L値)-(試験溶液又は比較溶液の適用前の平均L値)} --{(ブランク溶液の適用35日後の平均L値)-(ブランク溶液の適用前の平均L値)}

# [0032]

# <結果>

得られた結果を図1に示す。図1には、試験溶液並びに比較溶液1及び2を有色モルモットの色素沈着部位に塗布した場合の皮膚明度の回復増強度(ΔΔL値)を各々示す。図1から明らかなように、試験溶液1を塗布した色素沈着部位の皮膚明度の回復増強度は、比較試験1及び2を塗布した部位の皮膚明度の回復増強度に比して顕著に高いことが確認された。又、試験溶液を塗布した色素沈着部位の皮膚明度の回復増強度は1.93であったのに対し、比較試験1及び2を塗布した部位の皮膚明度の回復増強度の合計は1.19であり、アスコルビン酸2ーグルコシドとAMPを併用することにより、色素沈着改善効果が相乗的に増強されることが確認された。

# [0033]

以上の結果から、アスコルビン酸2ーグルコシド及びAMPを含有する組成物は、皮膚の色素沈着を一層効果的に改善でき、皮膚の老化防止剤として有用であることが明らかとなった。

[0034]

# 実施例1 ローション

配合重	: (里	重%
アデノシン5'リン酸	2.	0
アスコルビン酸 2 - グルコシド	2.	0
1,3ーブチレングリコール	2.	0
濃グリセリン	2.	0
モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン(20E.O.)	1.	0
エタノール	5.	0
防腐剤	適量	t

p H調製剤	p H 6. 5に調製
精製水	残余
<del></del>	100 重量%。
[0035]	
<u>実施例2</u> クリーム	
	配合量(重量%)
アデノシン5'ーーリン酸	2. 0
アスコルビン酸2ーグルコシド	2. 0
ポリオキシアルキレンアルキル共変性シリコン	2. 0
デカメチルシクロペンタシロキサン	18.0
流動パラフィン	4.0
濃グリセリン	3. 0
1, 3ーブチレングリコール	4. 0
エタノール	5. 0
防腐剤	適量
p H調製剤	р Н 6.5 に調製
精製水	残余
合 計	100.0 重量%。
[0036]	
<u>実施例3</u> 乳液	
	配合量(重量%)
アデノシン5'リン酸二ナトリウム	0.5
テトラ2-ヘキシルデカン酸アスコルビル	1.0
モノステアリン酸デカグリセリル	2. 0
モノステアリン酸グリセリル	1. 0
ステアリン酸	3. 0
ベヘニルアルコール	2. 0
トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	5. 0
スクワラン	2. 0

デカメチルシクロペンタシロキサン	1. 0
水素添加大豆リン脂質	0.3
酢酸 d l-α-トコフェロール	0.1
濃グリセリン	2. 0
1,3-ブチレングリコール	3. 0
カルボキシビニルポリマー	0. 1
防腐剤	適量
p H調製剤	p H 6. 5 に調製
精製水	残余
合 計	100.0 重量%。
[0037]	
<u>実施例 4</u> 美容液	
	配合量(重量%)
アデノシン5'リン酸二ナトリウム	1. 5
リン酸L-アスコルビルマグネシウム	3. 0
ジプロピレングリコール	3. 0
濃グリセリン	2. 0
ヒアルロン酸ナトリウム	0. 1
ポリオキシエチレンメチルポリシロキサン共重合体	<b>★</b> 0.2
メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体	0.2
エタノール	3. 0
防腐剤	適量
p H調製剤	р Н 6.5 に調製
	残余
合 計	100.0 重量%
[0038]	

# 【発明の効果】

本発明の老化防止剤は、アスコルビン酸、その誘導体及びそれらの塩よりなる 群から選択された少なくとも1種及びプリン系核酸関連物質を含有することを特

徴とするものであり、該剤に含有されるアスコルビン酸類の色素沈着改善作用が プリン系核酸関連物質によって相乗的に増強されるので、優れた皮膚の老化防止 効果、特に色素沈着防止効果を奏する。

# [0039]

又、本発明の老化防止剤の構成成分であるアスコルビン酸類及びプリン系核酸 関連物質は、共に生体に対する安全性が高く、更にアミノ酸、タンパク質、脂質 、糖質等の他の成分と共存下でも安定に存在することができる。故に、本発明の 老化防止剤は、安全性が高く、外観・性状異常を引き起こすこともなく、化粧料 、外用医薬品、医薬部外品等の多種多様な外用形態に調製することができるので 、本発明によって、皮膚の老化を防止、特に色素の沈着を効果的に改善する手段 を多岐にわたって提供することが可能となる。

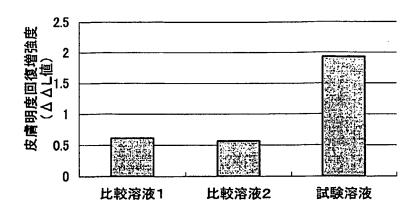
### 【図面の簡単な説明】

【図1】 試験例1において、試験溶液並びに比較溶液1及び2を有色モルモットの色素沈着部位に塗布した場合の皮膚明度の回復増強度(ΔΔL値)を各々示す。

【書類名】

図面

【図1】





# 【要約】

【課題】本発明の目的は、効果的に老化防止、特に皮膚の色素の沈着を改善することができる老化防止剤を提供することである。

【解決手段】(A)アスコルビン酸、その誘導体、及びそれらの塩よりなる群から選択される少なくとも1種、及び(B)プリン系核酸関連物質を含有することを特徴とする老化防止剤。

【選択図】なし。

特願2002-228368

出願人履歴情報

識別番号

[000206956]

1. 変更年月日 [変更理由]

1990年 8月27日 新規登録

住 所

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

氏 名 大塚製薬株式会社